Aula 2

POPULAÇÃO IDEAL

META

Mostrar ao estudante que a dinâmica dos genes nas populações pode ser compreendida por meio do estudo das suas frequências gênicas e genotípicas. Pretende-se fornecer os requisitos básicos para que o estudante possa entender os mecanismos relacionados à variação genética das populações biológicas ao longo do espaço e do tempo, requisitos básicos para a compreensão do processo evolutivo.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:
Saber identificar os principais mecanismos que afetam as frequências gênicas das populações no espaço e no tempo. Deverá saber calcular as frequências gênicas e fenotípicas e entender a dinâmica dessas frequências e suas implicações numa população biológica.

PRÉ-REQUISITO

Noções de genética mendeliana, Binômio de Newton e noções de álgebra.

Edilson Divino de Araujo

INTRODUÇÃO

Prezado estudante, conforme vimos no capítulo anterior no início do século XX o surgimento da genética não resultou em ajuste imediato com o Darwinismo. O grande problema naquele tempo era que os caracteres mendelianos eram qualitativos enquanto a variação encontrada nas populações eram principalmente quantitativas, ou seja, tratavam de variáveis contínuas que pareciam não se encaixar nas regras mendelianas. Nesse momento temos um novo desafio, como estudar uma população? Seria possível entender a dinâmica dos genes e dos genótipos em escala populacional? A resposta é positiva, mas muitos estudantes de biologia têm imensa dificuldade em entender os princípios básicos de genética de populações, principalmente em função dos cálculos envolvidos e por ser uma área da genética pouco trabalhada no ensino médio. No entanto, é possível contornar essa dificuldade inicial por meio de ilustrações e simulações disponíveis na *internet*. Nesse ponto o ensino a distância é facilitado pelo desenvolvimento da informática e da disponibilidade de *softwares* e sites especializados nessa área que serão comentados ao longo desse capítulo.

Uma população natural é formada por um conjunto de indivíduos de uma espécie contendo diversas famílias com muitos genótipos diferentes. Desse modo, a estrutura da população é definida pela frequência dos alelos que compõem os diferentes genótipos das diferentes famílias. Uma população natural é formada por todos os indivíduos que, ao se reproduzir, compartilham um *pool* gênico, que é formado pelo conjunto total de informações genéticas compartilhadas pelos membros reprodutivos da população.

Iniciaremos a aula descrevendo a variação genética populacional, o que determina essa variação genética e quais suas implicações. Depois iremos entender como seria a dinâmica dos genes e dos genótipos numa população ideal – População em equilíbrio de Hardy & Weinberg – Tal qual o zero na matemática, ou um ponto de referência na física, essa população ideal fornece um parâmetro básico para que possamos entender o perfil genético das populações e verificar como cada fator evolutivo pode interferir na variação populacional ao longo do tempo. A genética de populações estuda a origem da variação, a transmissão dos genes ao longo das gerações e a dinâmica da mudança na composição genética das populações ao longo do tempo por ação das forças evolutivas sistemáticas (determinísticas) e aleatórias (estocásticas).

DEFINIÇÃO DE POPULAÇÃO

A população é formada por um grupo de indivíduos pertencentes a uma mesma espécie biológica. Em genética de populações, entretanto, é preciso especificar melhor este conceito. A palavra população não se refere à espécie como um todo, mas apenas a um grupo de organismos de uma mesma espécie que vive em uma determinada área geográfica suficientemente restrita para que qualquer membro possa se acasalar com qualquer outro do sexo oposto. Conforme Darwin já havia notado, os indivíduos que formam uma população não são exatamente idênticos e essa variação é a matéria prima para o processo evolutivo.

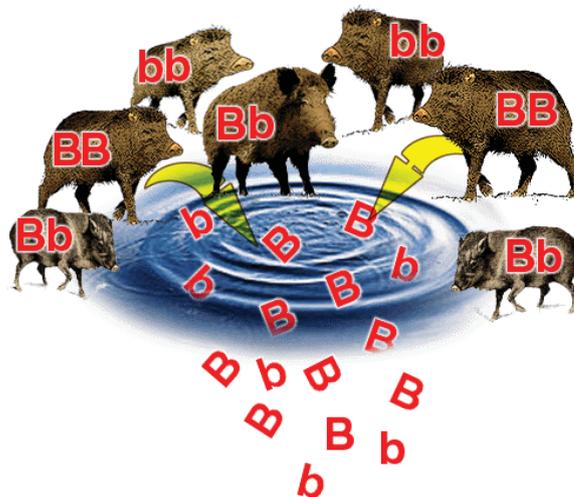



Figura 2.1 - População evidenciando a variação genética populacional (Fonte -http://www.dvbiology.org).

VARIAÇÃO GENÉTICA POPULACIONAL

A variação é uma propriedade natural das populações biológicas. No entanto, essa concepção nem sempre foi assim. Lembrem-se do capítulo anterior que antigamente pensava-se que cada espécie era formada por uma essência perfeita e que as diferenças entre os indivíduos eram apenas erros, uma vez que a essência pertencia a um mundo perfeito, que seria o mundo das ideias para uns ou o mundo divino para outros. Felizmente Charles Darwin revolucionou o mundo científico quando a defendeu que a variação é uma propriedade natural das espécies e não defeitos que afastam os meros mortais da essência perfeita.

Para melhor compreender isso, vamos observar as pessoas ao nosso redor: parentes, vizinhos, conhecidos do bairro ou de outras regiões. Observe que todos variam entre si em relação à cor dos olhos, peso, cor da pele, altura, características faciais, tipos sanguíneos. É fascinante pensar que essa variação nos garante que nenhum indivíduo, excetuando os gêmeos univitelinos, é ge-

neticamente igual ao outro e que não exista, dentre os mais de 6,5 bilhões de habitantes do nosso planeta, outro indivíduo igual a você e mais, que provavelmente nunca tenha existido outro e que nunca existirá outro igual a você no futuro. Portanto, a variação é uma realidade muito presente, não só na espécie humana, mas na maioria dos seres vivos. Por exemplo, as abelhas variam em tamanho, forma, padrões de coloração; camundongos variam em cor da pelagem; caramujos apresentam conchas com diferentes padrões de cores e listas e as plantas variam em relação à susceptibilidade diferencial a parasitas.

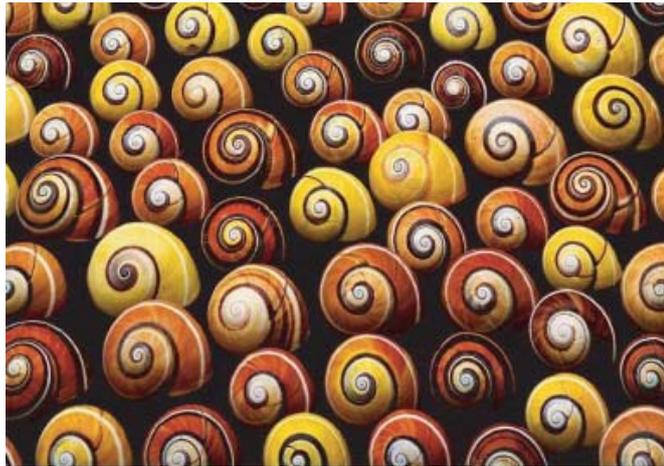



Figura 2.2 - Variação na coloração de conchas (Polymitapicta) (Fonte: http://bio1151b.nicerweb.net).

A nossa observação das espécies em nível fenotípico dá uma dimensão prática da existência de variação. No entanto, a variação genética é ainda maior que aquela que pode ser observada na comparação dos fenótipos. Ao nível molecular a variação existente é ainda maior, um fato comprovado com o avanço das técnicas moleculares desenvolvidas a partir da segunda metade do século XX e ainda em desenvolvimento. Uma boa parte da variação genética molecular não aparece no fenótipo em função de estar em regiões neutras do DNA, em outras áreas não codificantes ou em função da redundância do código genético que possibilita que códons diferentes decodifiquem um mesmo aminoácido. Desse modo, dois indivíduos podem produzir uma mesma proteína mesmo que suas sequências de DNA sejam diferentes.

DNA	Proteína	Fenótipo	Seleção Natural
ACA - CCC - GAG - AAG →	Thr - Pro - Glu - Glu →	Célula Normal	Neutro
ACA - CCC - GAG - *AAC →	Thr - Pro - Glu - Glu →	Célula Normal	Neutro
ACA - *CCU - GAG - *CAG →	Thr - Pro - Glu - *Gln →	Célula Normal	Neutro
ACA - CCC - *GUG - AAG →	Thr - Pro - *Val - Glu →	Célula Falciforme	Seleção negativa
ACA - CCC - **GUA - AAG →	Thr - Pro - *Val - Glu →	Célula Falciforme	Seletivo negativa

Figura 2.3 -Segmentos codificantes de DNA da cadeia beta da hemoglobina, evidenciando variantes mutantes e seus efeitos fenotípicos e seletivos.
Note que nem toda variação genética aparece no fenótipo e nem toda variação fenotípica está sujeita a seleção natural.

A quantidade de variação genética dentro de populações naturais e a dinâmica das forças limitantes e/ou moldadoras ao longo do tempo e do espaço formam a base de interesse do geneticista de populações. A variabilidade genética, portanto, está diretamente relacionada à evolução das espécies e o grau de variabilidade dentro da espécie afeta diretamente o seu potencial de se adaptar a mudanças ambientais. É dentro das populações que os fatores evolutivos atuam moldando os grupos ao longo do tempo. Tais variações que são moldadas ao longo do tempo dentro das espécies denominamos microevolução.

EVOLUÇÃO

No dia-a-dia é comum utilizar a palavra evolução de uma forma muito diferente do sentido que a utilizamos em Biologia. Quando assistimos ao noticiário ouvimos que o paciente correu risco de morte, mas que agora seu quadro clínico evolui bem. Em outro caso encontramos uma loja comercial com o nome "*A Evolução Modas*" e em outro comentário ouvimos dizer que certa pessoa é muito evoluída. Todos esses exemplos divergem do sentido biológico do termo evolução.

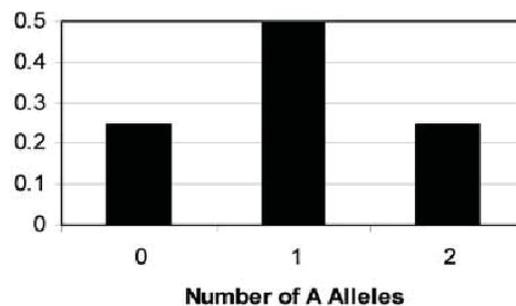
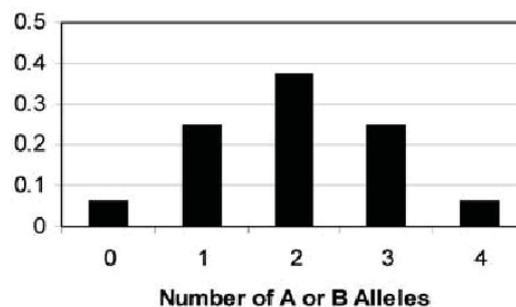
Em seu sentido biológico também temos uma tendência teleológica ou finalista de pensar em seres menos evoluídos e em outros mais evoluídos e, nesse sentido, o homem ocuparia o topo da escala, como se houvesse uma escala natural pré-estabelecida. Entretanto, veremos aqui que a evolução não é finalista e que tanto seres simples quanto complexos estiveram submetidos a processos evolutivos, não sendo adequado pensar em mais ou menos evoluídos nesse caso.

Figura 2.4 -De um lado o sentido finalista de evolução (escada) que não é aceito em Biologia e o sentido de árvore da vida em que as espécies se modificam ao longo do tempo a partir de ancestrais comuns (Fonte: http://livrespensadores.net).

De uma forma bastante simplificada podemos dizer nesse momento que Evolução é simplesmente a mudança na composição genética das populações e das espécies ao longo do tempo pela ação de fatores evolutivos, onde o conjunto dos seres vivos forma a árvore da biodiversidade, em que os ramos refletem os diferentes graus de parentesco entre todas as espécies.

O SURGIMENTO DA GENÉTICA DE POPULAÇÕES

Em 1900, com o redescobrimento dos trabalhos de Mendel, ficou cada vez mais claro que as características são determinadas por genes, que segregam durante a formação de gametas que são transmitidos para a prole. A análise da transmissão genética envolvia inicialmente cruzamentos experimentais e heredogramas acompanhando variações qualitativas, como o caso clássico das cores das ervilhas amarelas ou verdes. Durante a primeira década do século XX os geneticistas ainda não sabiam explicar as variações contínuas dos caracteres fenotípicos quantitativos, como peso, altura e produtividade. Entretanto, nessa mesma época surgiu um novo tipo de análise que envolvia populações inteiras. Em 1918 o inglês Ronald Fisher finalmente comprovou que os caracteres quantitativos também seguem as regras mendelianas, com a diferença de que tais características são de origem poligênica e com maior efeito ambiental sobre o fenótipo, o que resultaria geralmente numa grande distribuição de tipos fenotípicos para um determinado caráter quantitativo, geralmente seguindo uma distribuição normal de possibilidades.

A: One gene

B: Two genes

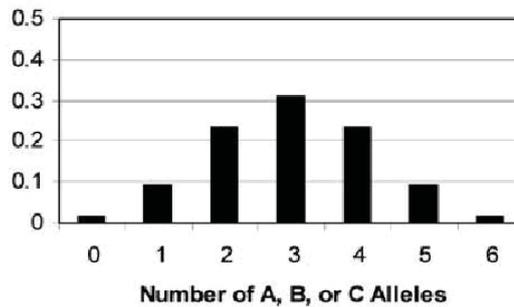



Figura 2.5 -Herança mendeliana poligênica apresenta maior número de classes fenotípicas, aproximando-se de uma distribuição normal à medida que mais genes estão envolvidos na expressão fenotípica. Essa comprovação foi obtida por Ronald Fisher em 1918, resolvendo a controvérsia entre herança qualitativa e quantitativa.
(Fonte: baseado em http://ukpmc.ac.uk).

Em 1930 a genética de populações já estava se estabelecendo como disciplina, contando com a grande contribuição de pesquisadores como Sewall Wright, R.A. Fisher e J.B.S. Haldane, passando a representar um alicerce fundamental para a teoria evolutiva e para estudos de variação genética populacional na área de ecologia. Não podemos negligenciar a influência do contínuo avanço tecnológico da biologia molecular, a partir da década de 1950 até os dias atuais, que permitiu a decifração de genomas inteiros, bem como com os avanços da informática, no desenvolvimento da genética de populações, quase tornou uma disciplina com ampla sustentação teórica e uma enorme variedade de ferramentas práticas que permitem analisar as características genéticas das populações tanto em nível fenotípico, quanto ao nível molecular.

FREQUÊNCIAS DE ALELOS E GENÓTIPOS

A princípio os termos frequências gênicas e frequências genotípicas parecem se tratar da mesma coisa, mas isso não é verdade, sendo de fundamental importância que o estudante saiba facilmente diferenciá-los.

Tomemos como base um *locus* qualquer, por exemplo: o *locus* A. Considerando que esse *locus* tenha apenas dois alelos diferentes (A e a), podemos concluir que os indivíduos diploides só poderão apresentar os genótipos AA, Aa e aa para esse *locus*.

Podemos concluir então que para se calcular a frequência genotípica, simplesmente somamos o número de indivíduos de um determinado genótipo na população e dividimos pelo número total de indivíduos (N). Então para o *locus* com três genótipos mencionado (AA, Aa e aa), a frequência (*f*) de cada genótipo é:

$$f(AA) = \frac{\text{número de indivíduas } AA}{N}$$

$$f(Aa) = \frac{\text{número de indivíduas } Aa}{N}$$

$$f(aa) = \frac{\text{número de indivíduas } aa}{N}$$

Observação:
Dizer 0,5 ou ½ ou 50% é exatamente a mesma coisa, sendo apenas a escala diferente. 0,5 representa a metade do conjunto inteiro igual a 1, enquanto ½ é o mesmo que a metade de um conjunto inteiro de 2, ou seja, uma parte num total de duas partes. Do mesmo modo, utilizando uma escala de 100 partes (percentagem), 50% representa a metade de 100. É, portanto, apenas uma questão de escala.

Quando estamos falando de uma população de 100 indivíduos e verificamos que a metade deles é heterozigota para o locus A, ou seja, que 50 indivíduos sejam Aa, podemos dizer que a frequência genotípica dos heterozigotos é:

$$f(Aa) = \frac{50}{100}$$

$$\text{Aa}=0{,}5 \text{ ou } \frac{1}{2} \text{ ou } 50\%$$

Considerando ainda que nessa população, 25 indivíduos sejam de genótipo aa e outros 25 de genótipo AA, podemos igualmente concluir que a frequência genotípica dos homozigotos recessivos é:

$$f(aa) = \frac{25}{100}$$

$aa = 0{,}25$

e, igualmente:

$$f(AA) = \frac{25}{100}$$

$AA = 0{,}25$

Observe que se somarmos as frequências de todos os genótipos teremos:

$$AA + Aa + aa = 1$$

ou seja, esses genótipos juntos englobam todos os indivíduos dessa população (100%). Podemos então concluir que as frequências genotípicas estão relacionadas à forma em que os alelos estão distribuídos aos pares nos indivíduos que formam a população.

Utilizando o mesmo exemplo anterior, então como seriam as frequências alélicas (também frequentemente chamadas de frequências gênicas)? Caso não tenhamos a necessidade de saber como os alelos estão distribuídos aos pares nos indivíduos, mas apenas querendo saber quais as suas frequências populacionais, podemos dizer que nessa população de 100 indivíduos, a soma de todos os alelos A e alelos a representam o conjunto de todos os alelos da população para esse *locus*. Então, podemos definir frequência alélica como a proporção de cópias gênicas de um determinado tipo alélico numa determinada população. A frequência alélica pode variar entre zero (0) e um (1), sendo zero quando o alelo está ausente e, em outro extremo, a frequência alélica é 1 quando o *locus* é monomórfico, ou seja, quando existe apenas um tipo alélico para o *locus* em questão na população.

Considerando que cada *locus* possui uma representação específica de seus alelos, convencionou-se representar as frequências de alelos pelos símbolos p e q (substituindo A e a, no nosso exemplo). As frequências dos alelos podem ser calculadas pelas seguintes fórmulas gerais:

$$p=f(A) = \frac{2n_{AA} + n_{Aa}}{2N}$$

$$q=f(a) = \frac{2n_{aa} + n_{Aa}}{2N}$$

Em que n_{AA}, n_{Aa} e naa representam o número de indivíduos para cada um dos genótipos (AA, Aa e aa) e N representa o número total de indivíduos de todos os genótipos. Divide-se por $2N$ porque cada indivíduo diploide possui dois alelos em um *locus* (exceto os hemizigotos). Como apresentado anteriormente, a soma de todos os alelos é sempre igual a 1, ou seja, $p+q=1$. Considerando um *locus* com dois alelos, uma vez que tenhamos obtido p, podemos obter q por subtração: $q= 1 - p$

Voltando ao exemplo inicial em que as frequências alélicas de A e a foram calculadas a partir das frequências genotípicas, utilizando a fórmula geral temos:

$$p=f(A) = f(AA) + \frac{1}{2} f(Aa)$$

$$q=f(a) = f(aa) + \frac{1}{2} f(Aa)$$

Considerando as frequências genotípicas exemplificadas acima (AA=0,25; Aa=0,5; aa=0,25), podemos dizer que a frequência alélica de A nessa população é igual ao total dos homozigotos somado à metade dos heterozigotos, logo:

Utilizando o número de indivíduos, temos:

$$p=f(A) = \frac{2^{n}AA + {}^{n}Aa}{2N} \rightarrow p=f(A) = \frac{2(25) + 50}{2(100)} = 0{,}5$$

Ou, alternativamente, podemos utilizar as frequências genotípicas para chegarmos ao mesmo resultado:

$$p=f(A) = f(AA) + \frac{1}{2} f(Aa) \rightarrow p=f(A) = (0{,}25) + \frac{1}{2}(0{,}5) = 0{,}5$$

Se

$$p + q = 1 \rightarrow \mathrm{A} + \mathrm{a} = 1$$

Então sendo

$$p = f(\mathrm{A}) = \mathbf{0{,}5}$$

$$f(a) = 1 - \mathrm{p} \rightarrow f(a) = 1 - 0{,}5 = \mathbf{0{,}5}$$

Dessa forma também podemos descrever o *pool* gênico de uma população por meio de suas frequências alélicas. Lembrando que em uma população biológica de reprodução sexuada, os genótipos são apenas reuniões temporárias de alelos nos indivíduos, que se desfazem a cada geração quando os alelos individuais são passados aos descendentes através dos gametas. Portanto, são os tipos de alelos, e não os genótipos, que têm uma real continuidade de uma geração para a outra, e que constituem o conjunto gênico de uma população.

O PRINCÍPIO DE HARDY-WEINBERG

Há mais de 100 anos, em 1908, G. H. Hardy, um matemático inglês e W. Weinberg um médico alemão, desenvolveram independentemente um conceito matemático relativamente simples, hoje denominado princípio de Hardy-Weinberg, considerado o fundamento básico da genética de populações. Esse princípio diz que numa população panmítica (de reprodução ao acaso), infinita e na ausência de fatores evolutivos, como o fluxo gênico, mutação, seleção e deriva genética, as frequências alélicas e genotípicas permanecem constantes ao longo do tempo. O princípio de Hardy-Weinberg pode ser utilizado para determinar a frequência de cada alelo de um par ou de uma série, bem como frequências genotípicas de homozigotos e heterozigotos na população.

Vamos considerar novamente o nosso conhecido *locus* A, com os genótipos AA, Aa e aa, que serão aqui tratados como, respectivamente D, H e R, uma alusão para genótipo dominante, heterozigoto e recessivo, mesmo considerando que nem todos os *loci* apresentam essa forma de dominância. Do mesmo modo, as frequências alélicas de A e "a" serão tratadas respectivamente como p e q. Essas letras (*D,H e R* para genótipos e p e q para alelos) são utilizadas pelos livros convencionalmente para que seja possível desenvolver fórmulas gerais que possam ser utilizadas para qualquer *locus* com dois alelos.

Hardy & Weinberg perceberam que a distribuição dos alelos numa população, considerando um *locus* uma população mendeliana, pode ser ajustada perfeitamente ao binômio de Newton, estudado por todos nós ainda no ensino fundamental, quem se lembra de $(p + q)^2$? Então, pelos produtos notáveis sabemos que o cálculo fica simples, apenas relembrando "o quadrado do primeiro mais duas vezes o primeiro pelo segundo mais o quadrado do segundo" = $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q2$, mas como reunir isso que eu aprendi em matemática à genética de populações?

Figura 2.5 -Binômio de Newton ajustado ao quadrado de Punnet

É surpreendente o quanto essa distribuição binomial se ajusta perfeitamente à distribuição dos alelos e dos genótipos numa população, vejamos: um *locu*s autossômico eu um indivíduo diplóide apresenta dois alelos, que podem ser iguais (quando o indivíduo é homozigoto) ou diferentes (nos heterozigotos). De qualquer modo, eles estão aos pares e durante a formação dos gametas eles se separam e são distribuídos de forma independente para os descendentes, então voltando ao nosso velho exemplo, o *locus* A, numa população onde esse *locus* apresenta dois alelos (A+a). A distribuição desses alelos se dá aos pares, uma vez que os indivíduos são diplóides, logo $(A+a)^2$; Os indivíduos, por sua vez, podem ser homozigotos dominantes (AA), heterozigotos (Aa) e homozigotos recessivos (aa), os quais podemos chamar, respectivamente de D, H e R.

Suponha que cada genótipo seja igualmente representado por machos e fêmeas, e que os cruzamentos ocorram inteiramente ao acaso na população. Nesse caso não estamos mais preocupados em saber quais indivíduos estão sendo cruzados, como fazíamos nos cruzamentos encontrados nos exercícios de genética mendeliana elementar, uma vez que o foco é populacional, queremos apenas estimar quais as frequências genotípicas populacionais baseados nas frequências gênicas, ou vice-versa, quais são as frequências gênicas da população quando já sabemos a *priori* suas frequências genotípicas.

Para compreender melhor esse ajuste entre a distribuição binomial e a genética de populações, vamos utilizar uma população humana hipotética de 1000 indivíduos, igualmente distribuídos entre homens e mulheres. Utilizaremos o grupo sanguíneo MN, que é controlado por dois alelos, L^m e L^n. Cada alelo codifica uma molécula de polissacarídeo na superfície das hemácias e pode ser distinguido por meio de reagentes químicos apropriados. Os tipos de moléculas são designados M e N respectivamente e os alelos L^m e L^n são codominantes, o que quer dizer que se expressam nos heterozigotos. Um exame para o grupo sanguíneo MN constatou que nessa população a freqüência do alelo L^m é 0,4. Utilizando o que já aprendemos anteriormente para calcular frequências alélicas, podemos deduzir facilmente que a freqüência do alelo Ln pode ser obtida por diferença, já que $L^m + L^n=1$ (p+q=1), então qual seria o número esperado de indivíduos do tipo M (genótipo L^mL^m), MN (genótipo L^mL^n) e do tipo N (genótipo L^nL^n) nessa população? Utilizando a demonstração gráfica utilizada anteriormente, vamos adaptá-las a essas condições:

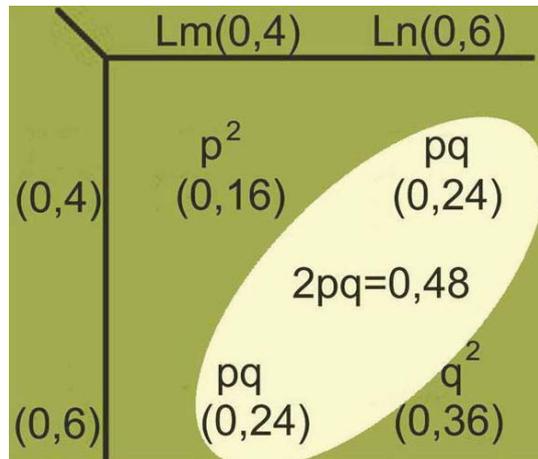



Figura 2.6 -Apresentação gráfica das distribuições genotípicas populacionais a partir das frequências gênicas L^m=0,4 e L^n-0,6

Utilizando a álgebra também podemos calcular facilmente esses valores utilizando o binômio de Newton $(p+q)^2$, vejamos:

Se

$$P=f(L^m) = 0,4$$

e

$$q=f(L^n) = 1 - p=1- 0,4=0,6$$

Logo:

$D = f(L^mL^m) = p^2$

$$D = 0,4^2 = 0,16$$

Considerando que são 1000 indivíduos e que 0,16 são do tipo M (homozigotos, D), então basta multiplicar o número total de indivíduos pela sua frequência:

$D = f(L^mL^m) = 0,16x1000=160$ Indivíduos

Para calcular o número estimado de heterozigotos procedemos assim: Se

$H = f(L^mL^m) = 2pq$

Então

$H = f(L^mL^m) = 2x0,4x0,6=0,48$

Considerando que são 1000 indivíduos e que 0,48 são do tipo MN (heterozigotos, H), então basta multiplicar o número total de indivíduos pela frequência de heterozigotos:

$D = f(L^mL^m) = 0,48x1000=480$ indivíduos

Finalmente, para calcular o número esperado de indivíduos homozigotos do tipo N, basta calcular:

$R = f(L^mL^m) = q^2$
$R = f(L^mL^m) = 0,6^2=0,36$

Considerando que são 1000 indivíduos e que 0,48 são do tipo MN (heterozigotos, H), então basta multiplicar o número total de indivíduos pela respectiva frequência:

$R = f(L^mL^m) = 0,36x1000= 360$ indivíduos

Portanto:

$p^2 + 2pq + q^2 = 1$, assim como $D + H + R=1$

Nesse exemplo:

$160M + 480MN + 360N = 1000$ indivíduos

Também podemos calcular as frequências gênicas quando temos apenas as frequências genotípicas, utilizando o inverso do raciocínio anterior. Utilizando os resultados da questão anterior, vejamos como conseguimos chegar às frequências alélicas:

Se considerarmos a freqüência do alelo L^m como p e a freqüência de L^n como q, então podemos estimar as frequências alélicas da seguinte forma:

Fenótipo	N	*f Genotípica*
M	160	0,16
MN	480	0,48
N	360	0,36
Total	1000	1

$$f(p) = f(L^m) = D+\frac{1}{2}(H) \rightarrow 0{,}16 + \frac{1}{2}(0{,}48) = 0{,}4$$

$$f(pq) = f(L^n) = R+\frac{1}{2}(H) \rightarrow 0{,}36 + \frac{1}{2}(0{,}48) = 0{,}6$$

É fácil perceber, portanto que existe uma relação direta entre as frequências alélicas e genotípicas. De tal modo que sabendo as frequências genotípicas é possível estimar as frequências alélicas e vice-versa, desde que a população considerada esteja em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

No entanto, algumas vezes não temos como saber a priori as frequências de todos os genótipos, como é o caso onde existe relação de dominância entre os alelos em que não é possível diferenciar homozigotos dominantes de heterozigotos. Nesse caso, temos como saber estimar esses valores partindo da frequência do homozigoto recessivo. Para exemplificar essa situação, vamos imaginar uma população em equilíbrio em que a frequência de indivíduos albinos seja de 0,1 (aa=0,1).

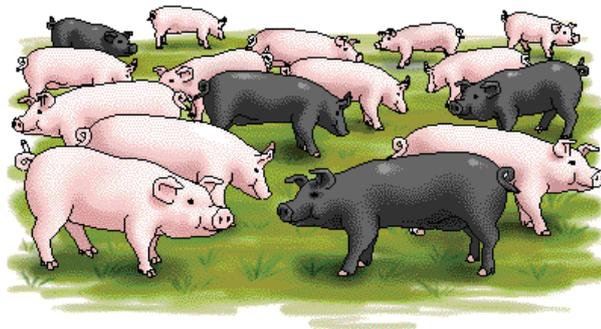



Figura 2.7 -Porcos albinos (herança recessiva) distribuídos numa população (Fonte: http://www.phschool.com).

Nesse caso quais seriam as frequências alélicas de a e A? e quais seriam as frequências genotípicas de AA e Aa?

Se

$aa = 0{,}1 \rightarrow q^2 = 0{,}1 \rightarrow R=0{,}1$

Então, se sabemos a frequência genotípica do homozigoto recessivo e sabendo que essa frequência é igual a, basta raciocinar: "como obter q a partir de q^2?". Caso você tenha pensado na raiz quadrada, é isso mesmo, então vejamos:

$q^2=0{,}1$

$\sqrt{q^2} = \sqrt{0{,}1}$

$q^2=0{,}01$

Agora basta seguir o mesmo princípio utilizado anteriormente:

Se

$q= 0{,}01$

Então

$p=1-q \rightarrow p=1-0{,}01=0{,}99$

Sabendo as frequências alélicas podemos calcular facilmente as frequências genotípicas esperadas pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg:

$D= f(AA) = p^2 = (0{,}99)^2 = 0{,}9801$

$H= f(Aa) = 2pq = (2x0{,}99x0{,}01)=0{,}0198$

$R= f(aa) = q^2 = (0{,}01)^2 = 0{,}0001$

Esses resultados indicam que se essa população tivesse 10.000 indivíduos, poderíamos estimar, multiplicando as frequências genotípicas calculadas pelo total de indivíduos, que de um indivíduo seria albino (aa), 198 indivíduos seriam heterozigotos para albinismo (Aa) e 9801 indivíduos seriam homozigotos normais (AA).

A figura a seguir ilustra a relação entre frequências gênicas e genotípicas para um locus autossômico com dois alelos em populações diplóides;

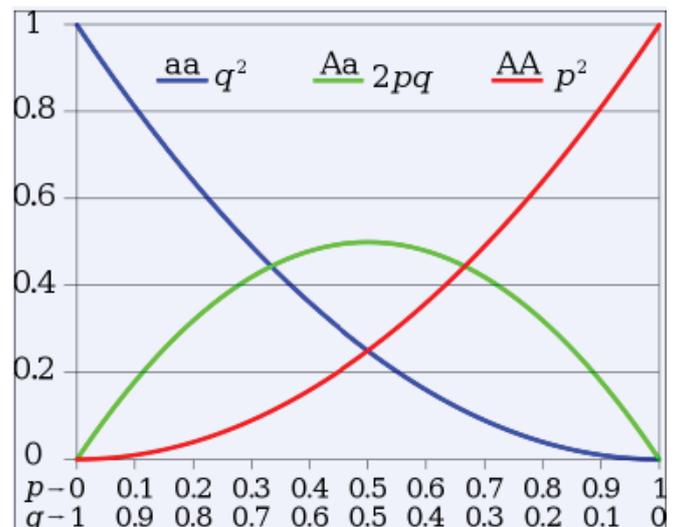



Figura 2.8 - Distribuição de Frequências gênicas e genotípicas de um locus com dois alelos numa população em equilíbrio de Hardy-Weinberg (Fonte: http://en.wikipedia.org).

Note que quando a frequência alélica no eixo X atinge 0,5 a frequência de genótipos heterozigotos atinge o ponto máximo. Portanto, populações em equilíbrio nunca terão taxas de heterozigotos significativamente acima de 50%. Para as frequências de homozigotos (AA e aa) veja que a distribuição é inversamente proporcional. Quando a frequência de alelos A atinge seu nível máximo (1,0) a frequência de alelos recessivos é zero. Nesse caso houve a fixação de alelos A e todos os indivíduos da população teriam genótipo AA. No outro extremo, temos a situação inversa com a fixação do alelo recessivo em que todos os indivíduos da população seriam de genótipo aa. Entre esses dois extremos existem todos os valores possíveis de frequências alélicas, sempre obedecendo a equação .

Uma grande parte das populações biológicas, as frequências genotípicas na maioria dos *loci* se adequam muito bem na distribuição de Hardy-Weinberg. No entanto, o princípio de Hardy-Weinberg apresenta diversos pressupostos para que seja válido:

PRESSUPOSTOS PARA O PRINCÍPIO DE HARDY-WEINBERG

População Panmítica

São populações de acasalamento ao acaso, ou seja, nesse caso a probabilidade de um determinado alelo participar do processo reprodutivo é uma questão inerente apenas à sua frequência populacional. Um dos fatores que alteram esse pressuposto é a endogamia, que está associada ao acasalamento preferencial entre indivíduos aparentados.

População infinita

É impossível que uma população biológica seja efetivamente infinita, mas populações muito grandes se comportam praticamente como se fossem infinitas. No entanto, quanto menor for o tamanho efetivo da população, maior serão os desvios ao acaso em suas frequências gênicas e genotípicas ao longo do tempo. Esse efeito é consequência da deriva genética, que causa variações ao acaso (estocásticas) em populações finitas, sendo tanto mais forte sua influência quanto menor for a população;

Que não exista fluxo gênico entre populações

O equilíbrio de Hardy-Weinberg pressupõe que as populações sejam fechadas, ou seja, que não haja intercâmbio de genes em função da migração. A saída e/ou entrada de indivíduos, portanto, pode afetar as frequências genéticas populacionais.

Genes não mudam de um estado alélico para outro

Essa alteração é chamada de mutação e está associada a entrada de variação genética na população, que por consequência alteraria as suas frequências genéticas;

Todos os indivíduos possuem probabilidades iguais de sobrevivência e/ou reprodução

Esse pressuposto diz respeito à completa ausência de qualquer tipo de seleção. Caso haja diferença de probabilidade de sobrevivência e/ou reprodução as frequências dos genótipos e dos alelos podem se alterar ao longo das gerações.

Caso todos os pressupostos mencionados anteriormente sejam atendidos, as frequências gênicas e genotípicas populacionais permanecerão constantes ao longo do tempo, como afirma o princípio de Hardy-Weinberg.

Imagino que você deva estar pensando a essa altura que esse princípio de Hardy-Weinberg é extremamente teórico e não possui qualquer aplicação prática. Entretanto, esse princípio é verdadeiramente o principal alicerce para o estudo da genética de populações. Isso é possível porque o princípio de Hardy-Weinberg permite gerar parâmetros genéticos básicos de uma população. Numa população ideal que atenda a todos os pressupostos mencionados não existe qualquer influência da evolução e, por isso, as condições genéticas da população continuariam constantes ao longo do tempo. Por se tratar de uma super simplificação da realidade, o Principio de Hardy-Weinberg pode ser considerado como um modelo de referencia para uma população ideal e quando verificamos se uma população biológica encontra-se ou não em equilíbrio, isso nos dá uma ideia clara sobre o grau de influência do processo evolutivo sobre essa população. Portanto, a distância de uma população ideal em relação a uma população biológica é formada pelos ingredientes da evolução. É importante ressaltar que as suposições do equilíbrio de Hardy-Weinberg se aplicam a apenas um *locus*. Nenhuma população natural se reproduz aleatoriamente para todas as características; nem a população está livre dos fatores evolutivos para todas as características. O princípio de Hardy-Weinberg, portanto não exige que a população seja panmítica, ausência de seleção, migração, deriva genética e mutações para todos os *loci*. Ela exige essa condição apenas para o *locus* que está sendo considerado na análise. Uma população pode estar em equilíbrio para um *locus* e não para outros.

AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO POPULACIONAL

Utilizando as informações anteriores é possível agora avançar para as populações naturais e verificar se tais populações estariam ou não em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Com as frequências alélicas de uma população real

construímos uma população teórica e comparamos as duas distribuições de frequências genotípicas. Esse passo é fundamental porque a distribuição teórica tem propriedades matemáticas que nos possibilitam tirar conclusões de grande importância. Se ao analisarmos a população real se apresentar estatisticamente semelhante à população teórica, poderemos estender as conclusões para a população real e compreender seu comportamento genético. Para compararmos duas populações iniciamos verificando suas diferenças quanto às frequências genotípicas.

Utilizando novamente como exemplo os grupos sanguíneos do sistema MN nos seres humanos, vamos considerar os dados de Race e Sanger (1975) que realizaram amostras de sangue em 1000 ingleses e encontraram: 298 M, 489 MN e 213 N. Essa população estaria em equilíbrio de Hardy-Weinberg? Para responder a essa pergunta precisamos comparar os dados dessa população real com os valores que seriam esperados em uma população ideal, então vejamos:

Fenótipos	Genótipos	Número observado de indivíduos na população real	Frequências genotípicas esperadas
M	L^mL^m	298	D=p^2
MN	L^mL^n	489	H=2pq
N	L^nL^n	213	R=q^2

A tabela acima resume as informações necessárias para a comparação entre a população real e a população ideal. A estatística apropriada para essa comparação é o teste de qui-quadrado, que permite avaliar os desvios entre frequências observadas (*fo*) e frequências esperadas (*fe*). A frequência esperada é a distribuição de frequências genotípicas da população teórica e frequência observada é a distribuição de frequências genotípicas da população real. A fórmula do qui-quadrado é a seguinte:

$$x^2 = \sum \frac{(fo - fe)^2}{fe}$$

Para calcular *fe* basta voltar ao conteúdo anterior que nos ensina a calcular as frequências alélicas:

$$p = f(L^m) = \frac{2n_M + n_{MN}}{2N}$$

$$p = f(L^m) = \frac{2(298) + 489}{2\,(1000)}$$

$$q = f(L^n) = 1 - p = 1\text{-}0{,}543 = 0{,}458$$

Agora sabendo as frequências alélicas, podemos estimar as frequências esperadas de indivíduos do tipo M:

$$fe\,(M) = p^2 + \frac{1}{2}\,(2pq).(N_t)$$

Onde *fe* (M) é a frequência esperada de indivíduos de fenótipo M e é o número total de indivíduos, então:

$$fe\,(M) = (0{,}543)^2 + \frac{1}{2}\,(2x0{,}543x0{,}458)x(1000) = 294{,}3$$

Para a frequências esperada de indivíduos MN temos:

$$fe\,(MN) = (2pq).(N_t)$$

Logo:

$$fe\,(MN) = (2x0{,}543x0{,}458)x(1000) = 496{,}4$$

Finalmente, para a frequência esperada de N, temos:

$$fe\,(N) = q^2 + \frac{1}{2}\,(2pq).(N_t)$$

Então:

$$fe\,(N) = (0{,}458)^2 + \frac{1}{2}\,(2x0{,}543x0{,}458)x(1000) = 209{,}3$$

Então, resumindo a tabela anterior:

Fenótipo	*fo*	*fe*	*fe indiv.*
M	298	p^2	294,3
MN	489	$2pq$	496,4
N	213	q^2	209,3
Total	1000	1	1000

Aplicando a fórmula de qui-quadrado teremos:

$$x^2 = \sum \frac{(fo - fe)^2}{fe}$$

$$x^2 = \frac{(298 - 294{,}3)^2}{294{,}3}\;\frac{(489 - 496{,}4)^2}{496{,}4}\;\frac{(213 - 209{,}3)^2}{209{,}3} = 0{,}221$$

Os resultado desta fórmula é comparado com os resultados de uma tabela de qui-quadrado de referência, levando-se em conta a margem de erro considerada no cálculo estatístico (geralmente $a = 0{,}05$) e o número de graus de liberdade, que para populações é igual ao número de classes

fenotípicas menos 2 (GL=NC-2). Se o valor do qui-quadrado calculado for menor que o valor correspondente de qui-quadrado da tabela podemos dizer que as diferenças entre as duas distribuições não são significativas e podemos considerar que a população real comporta-se como uma população teórica em equilíbrio. O valor de qui-quadrado de referência, na tabela de qui-quadrado nesse caso é 3,841. Podemos concluir, portanto, que a população estudada por Race e Sanger está em equilíbrio de Hardy-Weinberg para o *locus* MN.

Você deve estar se perguntando como é possível que um *locus* esteja em equilíbrio numa população humana, já que sabemos que as pessoas definitivamente não escolhem seus parceiros ao acaso. O que ocorre é que as pessoas de fato escolhem seus parceiros por diversos caracteres fenotípicos, com altura, peso, cor da pele, nível social, etc. No entanto, ninguém escolhe o parceiro pelo tipo sanguíneo. Com isso, pelo menos para o *locus* MN os acasalamentos são de fato aleatórios nessa população.

CRUZAMENTOS NÃO ALEATÓRIOS

Existem diversos motivos pelos quais o princípio de HW pode ser afetado em uma população em particular. A não atenção a qualquer um dos pressupostos mencionados anteriormente podem influenciar na variação das frequências gênicas e genotípicas ao longo do tempo, como é o caso dos cruzamentos não aleatórios.

A relação entre as frequências alélicas e genotípicas se desfaz se o cruzamento entre os indivíduos da população não ocorre ao acaso. Portanto, um dos principais fatores que pode afetar o equilíbrio de HW ocorre quando a população não é panmítica. A endogamia e a reprodução preferencial são os principais fatores associados aos cruzamentos não aleatórios. A endogamia ocorre quando temos acasalamento entre indivíduos aparentados, o que aumenta a probabilidade de que os descendentes tenham dois alelos idênticos por descendência. A endogamia resulta no aumento da frequência de genótipos homozigotos e redução no número de heterozigotos em relação ao que seria esperado por acasalamentos aleatórios. O efeito da endogamia é tanto maior quando mais próximos geneticamente forem os indivíduos acasalados. Se em uma determinada população o acasalamento entre indivíduos aparentados for comum, isso resultará na probabilidade de encontrar um indivíduo que tenha dois alelos idênticos por descendência quando fazemos uma amostragem aleatória da população. Esta probabilidade é chamada de F, ou coeficiente de endogamia. Se voltarmos o suficiente no tempo, muitos alelos provavelmente serão idênticos por descendência, mas, para calcular os efeitos da endogamia consideramos a identidade por descendência levando em conta apenas algumas gerações. O ponto mais importante que deve ser observado é que a endogamia altera as frequências

genotípicas, mas as frequências gênicas permanecem inalteradas. O coeficiente de endogamia (F) pode variar de 0 a 1. Um valor de 0 indica que a reprodução em uma população é totalmente aleatória, enquanto um valor de 1 indica que todos os alelos são idênticos por descendência. Uma das formas mais fortes de endogamia ocorrem na autofecundação, fenômeno comum em plantas, que reduz em 50% o número de heterozigotos por geração, até que todos os genótipos na população sejam homozigotos. Para a maioria das espécies panmíticas, a endogamia é prejudicial porque aumenta a probabilidade de alelos deletérios e letais recessivos se manifestarem na população em função do aumento do número de homozigotos.

No caso dos cruzamentos preferenciais, eles ocorrem quando os membros da população preferem se reproduzir com parceiros fenotipicamente parecidos (cruzamento preferencial positivo), como exemplo, indivíduos de estatura alta procuram outros de mesma estatura para se relacionar e o mesmo pode ocorrer com a cor da pele e outros caracteres fenotípicos. Apesar de serem diferentes, a endogamia e os cruzamentos preferenciais positivos resulta no mesmo efeito qualitativo. Elas reduzem a frequência de heterozigotos e aumentam a frequência de homozigotos em comparação ao que seria esperado pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg. No entanto, também existem cruzamentos preferenciais negativos onde existe uma tendência de reprodução entre indivíduos diferentes, o que pode aumentar a frequência de heterozigotos e reduzir o número de homozigotos.

CONCLUSÃO

Conforme afirmado anteriormente, a evolução pode ser definida de forma simplificada como a alteração nas frequências genéticas em uma população ao longo do tempo. Para compreender um cenário onde as frequências gênicas mudam, é imprescindível que o estudante de biologia entenda um cenário um pouco mais simples, no qual as frequências genéticas simplesmente não mudam, sendo essa compreensão a principal contribuição dessa aula. A genética de populações forma o alicerce básico para o estudo da evolução e também vem sendo bastante utilizada na área de ecologia e no estudo de populações humanas e estudos epidemiológicos. Diante do que foi visto nessa aula, você pode concluir que uma população pode ser caracterizada geneticamente por suas frequências gênicas e genotípicas e que tais frequências se ajustam bem ao modelo matemático do binômio de Newton por meio do princípio de Hardy-Weinberg, que por sua vez nos fornece um parâmetro básico para reconhecer o grau de influência dos fatores evolutivos numa população biológica.

RESUMO

A genética de populações estuda a origem da variação, a transmissão dos genes ao longo das gerações e a dinâmica da mudança na composição genética das populações ao longo do tempo por ação das forças evolutivas. A variação é uma propriedade natural das populações biológicas. O reconhecimento da amplitude da variação fenotípica e de sua base hereditária levou Darwin à ideia da evolução por meio da Seleção Natural. A nossa observação das espécies em nível fenotípico dá uma dimensão prática da existência de variação. No entanto, a variação genética é ainda maior que aquela que pode ser observada na comparação dos fenótipos. Ao nível molecular a variação existente é ainda maior. A quantidade de variação genética dentro de populações naturais e a dinâmica das forças limitantes e/ou moldadoras ao longo do tempo e do espaço formam a base de interesse do geneticista de populações. A variabilidade genética, portanto, está diretamente relacionada à evolução das espécies e o grau de variabilidade dentro da espécie afeta diretamente o seu potencial de se adaptar a mudanças ambientais. As frequências genotípicas populacionais estão relacionadas à forma em que os alelos estão distribuídos aos pares nos indivíduos que formam a população, enquanto a frequência alélica está relacionada à proporção de cópias gênicas de um determinado tipo alélico numa determinada população. Em 1908, Hardy e Weinberg desenvolveram, independentemente, um conceito matemático relativamente simples, hoje denominado princípio de Hardy-Weinberg, considerado o fundamento básico da genética de populações. Esse princípio diz que numa população de reprodução ao acaso, infinita e na ausência de fatores evolutivos, as frequências alélicas e genotípicas permanecem constantes ao longo do tempo. O princípio de Hardy-Weinberg pode ser utilizado para determinar a frequência de cada alelo de um par ou de uma série, bem como frequências genotípicas de homozigotos e heterozigotos na população.

ATIVIDADES

1. Considere essas 5 populações. Calcule as frequências alélicas de cada uma delas e verifique quais estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg utilizando um teste de qui-quadrado.

	AA	Aa	aa
a. População 1	320	480	200
b. População 2	380	460	160
c. População 3	45	300	665
d. População 4	184	432	384
e. População 5	351	418	230

COMENTÁRIO SOBRE AS ATIVIDADES

Para facilitar o seu trabalho, utilize o simulador *offline* gratuito que você poderá encontrar no *site* do *Evotutor* (nesse *link*: http://www.evotutor.org). Na página do *Evotutor* que é um simulador para genética de populações e processos evolutivos, você pode escolher entrar em "*Offlineapplication*" para instalar o simulador no seu computador. Na página você escolherá o sistema operacional da sua máquina (provavelmente *Windows*) e fará o *download* do programa numa versão compactada (é bem pequeno, 1.3Mb). Basta descompactá-lo numa pasta do seu computador e executar o arquivo *Evo Tutor*. Quando abrir o programa entre em "*calculators*" na parte de cima da página e escolha o ítem "*Chi-Square*", que é uma calculadora para o teste de qui-quadrado. Da mesma forma na guia "*calculators*" você pode entrar em *HW-equilibrium* que calcula as frequências esperadas para o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Com essas ferramentas você fará todos os cálculos rapidamente, mas eu sugiro que você faça ao menos dois exercícios utilizando as fórmulas estudas na aula para que você possa obter maior domínio sobre o assunto.

AUTOAVALIAÇÃO

1. O que são frequências alélicas?
2. O que são frequências genotípicas?
3. Quais são os pressupostos para que uma população esteja em equilíbrio de Hardy-Weinberg?
4. Uma população em equilíbrio pode ter uma frequência de heterozigotos maior que 50% no *locus* analisado? Justifique.
5. Se uma população humana de uma determinada localidade possui 5000 habitantes e desses 10 são albinos (aa), quantos indivíduos heterozigotos para o albinismo (Aa) seriam esperados nessa população se considerarmos que esse *locus* esteja em equilíbrio de Hardy-Weinberg?
6. O que é endogamia e como ela pode afetar as frequências genotípicas?
7. O que são cruzamentos preferenciais?
8. Quando consideramos que houve fixação de um alelo na população? Qual a consequência direta disso?

PRÓXIMA AULA

Essa é a última aula de genética básica. Esperamos que todos os assuntos abordados nessa aula e nas aulas anteriores sejam muito úteis para a sua formação como licenciado em biologia. No entanto, é importante ressaltar que o assunto dessa aula forma o alicerce básico para o estudo da Evolução que será abordado numa disciplina posterior.

REFERÊNCIAS COMPLETAS

GRIFFITS, A. J. F. e Col – **Introdução à genética** – Editora Guanabara Koogan, 9a edição, Rio de Janeiro, RJ, 2008.
SNUSTAD, D. P. – **Fundamentos à Genética** - Editora Guanabara Koogan, 6a edição, Rio de Janeiro, RJ, 2008.
FUTUYMA, D. **Biologia evolutiva** – Editora Funpec, 3ª edição, Ribeirão Preto, SP, 2009